

L'ETUDE CLINIQUE DU MOIS

L'étude PROactive : prévention secondaire des accidents cardio-vasculaires par la pioglitazone chez le patient diabétique de type 2

A.J. SCHEEN (1), P.J. LEFÈVRE (2)

RÉSUMÉ : PROactive est une étude prospective, contrôlée versus placebo, réalisée chez 5.238 patients avec un diabète de type 2 et une maladie macrovasculaire connue. Les patients ont reçu, de façon aléatoire, soit de la pioglitazone (titration forcée de 15 à 45 mg/jour), soit un placebo, en association à leur traitement hypoglycémiant habituel et à leurs autres médicaments. Après un suivi moyen de 34,5 mois, la pioglitazone réduit le critère combinant la mortalité toutes causes, les infarctus non mortels et les accidents vasculaires cérébraux (hasard ratio en intention de traiter = 0,84; IC 95 % : 0,72-0,98; $p = 0,027$). Divers effets métaboliques favorables peuvent contribuer à cette protection cardio-vasculaire, notamment une réduction absolue de 0,5 % du taux d'HbA1c, une augmentation de 9 % du taux du cholestérol HDL, une diminution de 13 % de celui des triglycérides et une baisse de 3 mm Hg de la pression artérielle systolique dans le groupe pioglitazone comparé au groupe placebo. La nécessité de recourir à l'insuline a été réduite d'environ 50 % chez les patients sous pioglitazone par rapport aux témoins recevant le placebo. L'incidence des oedèmes et des cas considérés comme ayant une insuffisance cardiaque est plus élevée dans le groupe pioglitazone. En conclusion, chez des patients avec un diabète de type 2 et un haut risque cardio-vasculaire, la pioglitazone améliore significativement le pronostic cardio-vasculaire et réduit le besoin d'ajouter une insulinothérapie au traitement oral au cours du suivi.

MOTS-CLÉS : Diabète de type 2 – Insulinorésistance – Maladies cardio-vasculaires – Pioglitazone – PPAR- γ – Prévention – Thiazolidinediones

INTRODUCTION

Le patient diabétique de type 2 présente un risque cardio-vasculaire considérable (1). L'insuffisance coronarienne (50 % des causes de décès) et les accidents cérébro-vasculaires (environ 25 %) représentent, de loin, la première cause de mortalité dans cette population. Par comparaison à une population témoin non diabétique, le risque relatif est multiplié par 2 à 6 suivant les sous-groupes étudiés (4). Plusieurs essais d'intervention ont démontré l'intérêt de corriger soit l'hyperglycémie, soit l'hypertension artérielle, soit l'hypercholestérolémie chez ce type de patient (2, 3). Compte tenu de la problématique complexe du patient diabétique de type 2 et de la morbi-mortalité associée particulièrement élevée, il paraît essentiel de développer

PROACTIVE STUDY : SECONDARY CARDIOVASCULAR PREVENTION WITH PIOGLITAZONE IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

SUMMARY : PROactive is a prospective, randomised controlled trial in 5238 patients with type 2 diabetes who had evidence of macrovascular disease. Patients were assigned to oral pioglitazone titrated from 15 mg to 45 mg or matching placebo, to be taken in addition to their glucose-lowering drugs and other medications. After a mean follow up of 34.5 months, pioglitazone reduced the composite of all-cause mortality, non-fatal myocardial infarction, and stroke (intention to treat analysis : hazard ratio = 0.84; 95 % CI : 0.72-0.98; $p = 0.027$). Various favourable metabolic effects could contribute to this cardiovascular protection, i.e. an absolute 0.5 % reduction in HbA1c, a 9 % increase in HDL cholesterol, a 13 % decline of triglycerides, and a 3 mm Hg reduction in systolic blood pressure in the pioglitazone group compared to placebo. The requirement of insulin was reduced by almost 50 % in the pioglitazone group as compared to the placebo group. The incidence of cases of oedema and congestive heart failure was higher in the pioglitazone group. In conclusion, in patients with type 2 diabetes who are at high cardiovascular risk, pioglitazone improves cardiovascular outcome, and reduces the need to add insulin to glucose-lowering regimens compared to placebo.

KEYWORDS : Cardiovascular disease - Insulin resistance - Pioglitazone - Prevention - PPAR- γ - Thiazolidinediones - Type 2 diabetes

une approche globale, incluant la correction de tous les risques modifiables (4, 5).

En complément des antidiabétiques oraux classiques (6), une nouvelle classe de médicaments insulinosensibilisateurs a été commercialisée, les thiazolidinediones (TZDs) ou glitazones (pioglitazone, Actos®; rosiglitazone® Avandia®) (7, 8). Ces molécules améliorent la sensibilité à l'insuline en se liant, de façon spécifique, à une isoforme des récepteurs PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors), les PPAR- γ (7-10). Chez le patient diabétique de type 2, les TZDs réduisent significativement les concentrations plasmatiques de glucose à jeun et en post-prandial et diminuent les taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) (7, 8). Par ailleurs, de nombreux effets pléiotropes ont été rapportés dont certains paraissent indépendants de l'effet *princeps* sur le contrôle glycémique. Les TZDs ont montré des effets potentiellement bénéfiques sur différents facteurs et/ou marqueurs de risque cardio-vasculaire, avec notamment une amélioration du profil lipidique (surtout avec la pioglitazone), une légère diminution de la pression artérielle, une amélioration de la fonction endothéliale et de la

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine.

(2) Professeur ordinaire Emérite, Université de Liège, Président de la Fédération Internationale du Diabète.

vasomotricité, une réduction des taux de C-réactive protéine hautement spécifique (hsCRP), de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) et de certaines métalloprotéinases (MMP-9), et enfin une baisse de la microalbuminurie. Ces effets, non strictement hypoglycémiques, conjugués aux effets des glitazones sur l'insulinosensibilité et sur le métabolisme des lipides, pourraient conduire à une protection cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2 (11).

Nous rapportons et discutons les résultats de l'étude PROactive («PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events») publiée dans le numéro du 7 octobre 2005 du Lancet (12), première étude de prévention cardio-vasculaire réalisée avec une thiazolidinedione.

ETUDE PROACTIVE

L'étude PROactive est un essai contrôlé prospectif réalisé chez 5.238 patients diabétiques de type 2 présentant des antécédents de maladie macrovasculaire (12). Les patients, recrutés en médecine générale et à l'hôpital, ont été répartis de façon aléatoire en deux groupes, l'un recevant la pioglitazone avec une titration forcée de 15 à 45 mg par jour (n = 2.605), l'autre recevant un placebo (n = 2.633). La pioglitazone a été ajoutée en complément du traitement en cours par antidiabétique oral et des autres médicaments à visée cardio-vasculaire. Les patients traités par insuline étaient acceptés dans l'étude à condition de recevoir un antidiabétique oral en combinaison avec l'insulinothérapie (n = 1.760,

soit un tiers de la population étudiée). L'analyse statistique a été réalisée en intention de traiter. Les deux auteurs du présent article ont joué un rôle actif dans cette étude internationale : P. Lefèbvre a présidé le «Data and Safety Monitoring Committee» et A.J. Scheen a été coordinateur belge de l'étude et membre de l'International Steering Committee.

Seulement deux patients ont été perdus de vue, mais ont été inclus dans les analyses en intention de traiter. La durée moyenne d'observation a été de 34,5 mois. Le critère d'évaluation primaire était un critère composite comprenant la mortalité de toutes causes, l'infarctus du myocarde non fatal (y compris l'infarctus silencieux), l'accident vasculaire cérébral de type «stroke», le syndrome coronaire aigu, les procédures de revascularisation endovasculaire ou chirurgicale au niveau des artères coronaires ou des artères des membres inférieurs, et l'amputation au-dessus de la cheville. Les résultats concernant ce critère d'évaluation primaire révèlent au moins un événement de ce type chez 514 des 2.605 patients dans le groupe pioglitazone et chez 572 des 2.633 patients dans le groupe placebo, ce qui donne un hasard ratio de 0,90, avec un intervalle de confiance entre 0,80 et 1,02 (p = 0,095). Le principal critère d'évaluation secondaire était également composite et comprenait la mortalité de toutes causes, l'infarctus du myocarde non fatal et le «stroke». Il a été observé chez 301 patients dans le groupe pioglitazone et chez 358 patients dans le groupe placebo, avec un hasard ratio de 0,84 (IC 95 % : 0,72-0,98; p = 0,027) (Tableau I).

TABEAU I : COMPARAISON DES PRINCIPAUX ÉVÉNEMENTS SURVENANT DANS LES DEUX GROUPES DANS L'ÉTUDE PROACTIVE.

Critère combiné	Pioglitazone (n = 2605)	Placebo (n = 2633)	Hasard ratio (IC 95 %)	P
Primaire (*)	514	572	0,90 (0,80-1,02)	0,095
Secondaire principal (**)	301	358	0,84 (0,72-0,98)	0,027
Premier événement (du critère primaire)				
« Non opérateur dépendant »				
- Décès	177	186	0,96 (0,78-1,18)	NS
- Infarctus non mortel	119	144	0,83 (0,65-1,06)	NS
- AVC	86	107	0,81 (0,61-1,07)	NS
- Syndrome coronaire aigu	56	72	0,78 (0,55-1,11)	NS
« Opérateur dépendant »				
- Revascularisation coronaire	169	193	0,88 (0,72-1,08)	NS
- Revascularisation périphérique	80	65	1,25 (0,90-1,73)	NS
- Amputation majeure	26	26	1,01 (0,58-1,73)	NS
Décompensation cardiaque				
Aboutissant à une hospitalisation	149	108	Non rapporté	0,007
Aboutissant au décès	25	22	Non rapporté	NS
Néoplasies	118	117	Non rapporté	NS

(*) Mortalité toutes causes, infarctus non mortel (incluant l'infarctus silencieux), accident vasculaire cérébral (AVC), syndrome coronarien aigu, procédure de revascularisation coronaire ou des membres inférieurs, amputation au-dessus de la cheville.

(**) Mortalité toutes causes, infarctus non mortel (incluant l'infarctus silencieux), accident vasculaire cérébral (AVC).

Alors que les caractéristiques des deux groupes étaient comparables à l'inclusion dans l'étude, il est remarquable de constater que des différences notables ont été constatées dans les modifications thérapeutiques survenues en cours d'étude (Tableau II). Ainsi, dans le groupe pioglitazone, significativement moins de patients ont dû être traités par insuline par comparaison au groupe placebo (2,7 % versus 12,4 %; $p < 0,0001$). Le traitement par metformine a été supprimé chez 3,1 % des patients sous pioglitazone, alors qu'il a été ajouté chez 1,8 % des patients sous placebo ($p = 0,0001$). Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes pour ce qui concerne les traitements par sulfamides hypoglycémisants, par hypolipidémisants, par anti-agrégants plaquettaires ou par diurétiques.

Une analyse multivariée pas à pas a montré que la mise sous pioglitazone donne un hazard ratio du critère secondaire principal de 0,84 (IC 95 % : 0,72-0,98); $p = 0,039$. Comme attendu, un traitement par statine donne également une protection significative, du même ordre de grandeur (HR = 0,83; IC 95 % : 0,69-1,00; $p = 0,045$). Selon cette analyse, de nombreux facteurs de risque classiques sont retrouvés avec une augmentation significative de survenue du critère combiné secondaire principal avec l'âge, le tabagisme, un taux d'HbA_{1c} > 7,5 %, une concentration de LDL élevée, une créatininémie accrue, ou un antécédent d'accident cardio-vasculaire ou encore d'intervention de revascularisation.

En ce qui concerne les facteurs de risque métaboliques classiques, des différences significatives ont été observées entre les deux groupes, en faveur du groupe pioglitazone par rapport au groupe placebo : diminution du taux d'HbA_{1c} (-0,8 versus -0,3 %, $p < 0,0001$), réduction des concentrations de triglycérides (-11,4 versus +1,8 %, $p < 0,0001$), augmentation des taux de

cholestérol HDL (+19,0 versus +10,1 %, $p < 0,0001$), diminution du rapport LDL/HDL (-9,5 versus -4,2 %, $p < 0,0001$), diminution plus importante de 3 mm Hg de la pression artérielle systolique (Tableau II).

Le profil de sécurité générale et le profil de tolérance sont satisfaisants sous pioglitazone dont la posologie a pu être augmentée à 45 mg par jour chez plus de 90 % des patients. Cependant, la prise de poids était plus marquée, en moyenne de 4 kg, sous pioglitazone par rapport au placebo (Tableau II). L'incidence de décompensation cardiaque était plus importante dans le groupe pioglitazone que dans le groupe placebo, avec un taux d'hospitalisation plus élevé (149 parmi 2065 patients sous pioglitazone, soit 6 %, versus 108 parmi 2633 patients sous placebo, soit 4 %; $p = 0,007$). Par contre, le taux de mortalité secondaire à une insuffisance cardiaque était faible et non significativement différent entre les deux groupes (Tableau I). L'incidence globale de néoplasies était comparable dans les deux groupes, avec un peu plus de cancers de vessie et un peu moins de cancers du sein dans le groupe pioglitazone par comparaison au groupe placebo.

L'étude PROactive démontre donc, pour la première fois, qu'une glitazone, en l'occurrence la pioglitazone, ajoutée en complément du traitement en cours, est capable de réduire significativement la survenue d'un événement du critère combiné comprenant la mortalité toutes causes, l'infarctus du myocarde non fatal et l'accident vasculaire cérébral, chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque d'événements macrovasculaires.

TABLEAU II : MODIFICATIONS OBSERVÉES DANS LES FACTEURS DE RISQUE ET DANS LES TRAITEMENTS DANS LES DEUX GROUPES DE L'ÉTUDE PROACTIVE (*).

	Pioglitazone (n = 2605)	Placebo (n = 2633)	P
Clinique			
Poids corporel (kg)	+ 3,6	- 0,4	< 0,0001
Pression systolique (mm Hg)	- 3	0	= 0,03
Biologie			
HbA _{1c} (% absolu)	- 0,8	- 0,3	< 0,0001
Triglycérides (% relatif)	- 11,4	+ 1,8	< 0,0001
LDL cholestérol (% relatif)	+ 7,2	+ 4,9	= 0,003
LDL/HDL (% relatif)	- 9,5	- 4,2	< 0,0001
Patients sous traitement hypoglycémiant			
Insuline (% relatif)	+ 2,7	+ 12,4	< 0,0001
Metformine (% relatif)	- 3,1	+ 1,8	= 0,0001
Sulfamides (% relatif)	- 9,0	- 9,6	NS

(*) Aucune différence significative en ce qui concerne l'usage de médicaments diurétiques, hypolipidémisants et anti-agrégants.

DISCUSSION

L'étude PROactive est une étude capitale car elle est le premier essai clinique contrôlé montrant qu'une glitazone est capable d'améliorer le pronostic cardio-vasculaire en réduisant la mortalité totale, les infarctus non mortels et les accidents vasculaires cérébraux chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque (12). De ce point de vue, elle confirme donc les espoirs placés dans ces molécules, agonistes des récepteurs PPAR- γ , pour lesquelles des effets pléiotropes favorables avaient été rapportés (8-10). PROactive permet donc de franchir le pas d'une amélioration de facteurs de risque à une réduction des événements cardio-vasculaires majeurs (11).

Une critique qui peut certainement être faite à PROactive est que la différence entre pioglitazone et placebo concernant le critère d'évaluation primaire n'est pas significative et que la différence ne devient significative sur le plan statistique que si l'on considère le «critère d'évaluation secondaire principal» (13). La différence entre ces deux critères concerne essentiellement l'angor instable, les manœuvres de revascularisation (coronarienne et périphérique) et les amputations. Comme souligné dans l'éditorial accompagnant l'article original (13), ces événements repris dans le critère primaire et non dans le critère secondaire sont davantage «opérateur-dépendants» que réellement «maladie-dépendants». Par ailleurs, on peut se poser la question de savoir si la physiopathologie de l'artériopathie des membres inférieurs est identique à celle de la maladie coronarienne ou cérébro-vasculaire. Ceci n'est sans doute pas le cas, et certainement pas pour ce qui concerne la problématique de l'amputation dans laquelle l'infection polymicrobienne joue souvent un rôle majeur, non susceptible d'être influencée par la prescription d'une glitazone. Le recours à un critère d'évaluation combiné comprenant beaucoup de composantes différentes offre certes l'avantage d'augmenter le nombre d'événements en cours d'étude et donc de pouvoir raccourcir la durée de celle-ci, tout en conservant une puissance statistique satisfaisante. Cependant, si certaines des composantes sont moins (ou non) influencées par l'agent pharmacologique testé (en raison de son mode d'action propre et de la physiopathologie sous-tendant l'événement), on ajoute un bruit de fond qui rend les conclusions moins claires (différence moins significative malgré un nombre d'événements plus grand). Nous avons déjà discuté les compromis entre éthique et statistique en ce qui concerne les essais cliniques dans un article précédent (14). Même si la problématique ici est différente, les

deux se recoupent sur certains aspects avec, comme point commun, le nombre d'événements analysables en fonction de la durée de l'étude.

Une autre critique qui pourrait être faite à PROactive est que la différence observée en ce qui concerne le critère d'évaluation secondaire principal n'est que de 16 % entre le groupe pioglitazone et le groupe placebo, contrastant avec la différence beaucoup plus importante rapportée dans l'étude United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) dans le sous-groupe metformine (par rapport au groupe régime seul, réduction du risque relatif de complications majeures variant de 32 à 42 % selon le critère d'évaluation pris en compte, avec un p variant de $= 0,017$ à $= 0,002$) (15). Les caractéristiques de la population de l'UKPDS (patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués, généralement sans antécédents cardio-vasculaires et ne recevant pas d'autres médicaments antidiabétiques oraux) étaient cependant très différentes de celle de PROactive. De plus, le groupe metformine ne faisait pas partie de la randomisation initiale et cette différence a été observée après un suivi relativement long de près de 10 années. Dans PROactive, la réduction du risque de 16 % est observée après moins de 3 années de suivi. Personne ne conteste les résultats de la célèbre étude Heart Protection Study (HPS), étude qui a conduit à des changements majeurs dans la prise en charge des patients à risque cardio-vasculaire (16). Dans cette étude, la différence entre le groupe simvastatine 40 mg et le groupe placebo était de 25 % après 5 ans de suivi. Cependant, la même analyse réalisée après 3 ans révèle une diminution du risque relatif d'environ 16 %, comparable à celle observée dans PROactive. Par ailleurs, il est important de noter que la pioglitazone a été prescrite en «add on therapy», chez des patients diabétiques recevant déjà, pour la plupart, plusieurs médicaments à visée de protection cardio-vasculaire (85 % sous anti-agrégant plaquettaire, 43 % sous statine, 70 % sous inhibiteurs du système rénine-angiotensine, ...). Dans la conception de la «polypill» (17), déjà discuté dans la présente Revue (18), l'adjonction d'un médicament en dernière place s'avère beaucoup moins rentable que si le même médicament est administré en première place. Par exemple, si l'on prend le cas de l'aspirine dont personne ne contestera l'efficacité remarquable en termes de prévention des événements cardio-vasculaires, il a été montré que le bénéfice attendu est une réduction du risque relatif d'événements de 32 % en première intention mais que celle-ci tombe à seulement 5 % lorsque l'aspirine est ajoutée en dernière position, un chiffre

trois fois inférieur à la réduction du risque relatif d'événements cardio-vasculaires majeurs observés avec la pioglitazone dans PROactive ! Quels que soient les résultats, la prescription d'une glitazone ne peut s'envisager que dans une prise en charge globale, hygiéno-diététique et pharmacologique (5).

Enfin, une dernière critique de l'étude PROactive, mise en avant dans l'éditorial (13), concerne la problématique de la décompensation cardiaque. Selon l'analyse de Yki-Järvinen (13), le nombre de cas supplémentaires de décompensation cardiaque dans le groupe pioglitazone équivaut approximativement au nombre de cas d'événements cardio-vasculaires majeurs en moins dans le groupe pioglitazone par rapport au groupe placebo. Si la décompensation cardiaque était incluse dans le critère combiné pris en considération dans l'étude PROactive (comme cela est souvent le cas dans les études cardiologiques), il n'y aurait dès lors plus aucune différence entre les deux groupes. Il faut cependant signaler que les cas étiquetés par les investigateurs «insuffisance cardiaque» n'ont pas été validés par le comité de surveillance centralisé. Il est probable que nombre de cas rapportés comme étant des cas d'insuffisance cardiaque étaient simplement des oedèmes, complication bien connue des glitazones (19). Plaide pour cette interprétation le fait que le pronostic de ces cas dits de «décompensation cardiaque» n'a pas été très défavorable (contrairement à ce qui devrait être le cas si le diagnostic était bien réel) puisque le nombre de décès attribué à cette complication est à peine, et non significativement, plus élevé dans le groupe pioglitazone que dans le groupe placebo. Quoi qu'il en soit, il paraît essentiel de dépister les sujets à risque de décompensation cardiaque sous glitazone, de bien poser le diagnostic en cas de symptômes avant-coureurs et de prendre les initiatives nécessaires en cas de confirmation. Le traitement par insuline, classiquement reconnu comme un facteur susceptible d'augmenter le risque d'insuffisance cardiaque (19), n'est pas spécialement mis en exergue dans l'article original du Lancet relatif à PROactive (malgré l'inclusion d'un tiers de patients insulino-traités dans l'étude). Il convient sans doute d'être particulièrement attentif chez les sujets diabétiques prenant excessivement du poids sous glitazone.

Le dernier point à discuter concerne le (ou les) mécanisme d'action susceptible d'expliquer la réduction des événements cardio-vasculaires majeurs avec la pioglitazone. En fait, l'étude PROactive n'avait pas été conçue pour répondre à cette question. On ne peut donc que faire des

spéculations. Divers facteurs de risque cardio-vasculaire sont améliorés par le traitement par pioglitazone, combinant un meilleur contrôle glycémique, une amélioration du profil lipidique et une baisse de la pression artérielle systolique. D'autres paramètres, potentiellement modifiés favorablement par la pioglitazone, n'ont pas été mesurés dans l'étude PROactive, comme par exemple la CRP hautement spécifique. Au vu de ces actions combinées, il est donc difficile de dire si un facteur joue un rôle déterminant ou si c'est la combinaison de plusieurs effets favorables qui joue le rôle essentiel, comme le suggèrent les résultats de l'approche globale de l'étude STENO-2 (4) ou encore la modélisation du risque du patient diabétique de type 2 proposé par le groupe de l'UKPDS (20). Il n'est pas non plus possible de décider si les effets favorables obtenus avec la pioglitazone peuvent être extrapolés à la rosiglitazone (effet de classe ?) puisque, par exemple, les deux thiazolidinediones exercent des effets sensiblement différents sur le profil lipidique (21).

CONCLUSIONS

L'étude PROactive doit être considérée comme une étude cruciale dans le domaine de la protection cardio-vasculaire chez les patients atteints de diabète de type 2. Elle démontre, pour la première fois, une diminution de l'incidence des événements cardio-vasculaires majeurs avec un traitement par une glitazone dans cette population à haut risque. Certes, l'étude peut être critiquée et certains ne manqueront pas d'émettre des réserves sur le plan statistique et/ou clinique. Quoi qu'il en soit, cette étude confirme, au moins en partie, les grands espoirs fondés dans cette nouvelle classe d'agents insulinosensibilisateurs agissant comme agonistes des récepteurs PPAR- γ . L'étude RECORD, actuellement en cours avec la rosiglitazone, sera déterminante pour confirmer ou infirmer l'effet protecteur cardio-vasculaire des thiazolidinediones, mais les résultats ne sont pas attendus avant plusieurs années (22). En toute logique, la prescription de la glitazone ne peut cependant s'envisager que dans une prise en charge globale, hygiéno-diététique et pharmacologique, de type multi-risques.

RÉFÉRENCES

1. Beckman JA, Creager MA, Libby P.— Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*, 2002, **287**, 2570-2581.
2. Paquot N, Scheen AJ.— Prévention cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 271-274.

3. Yki-Järvinen H.— Management of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk : lessons from intervention trials. *Drugs*, 2000, **60**, 975-983.
4. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al.— Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 383-393.
5. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Le diabète de type 2 au coeur du syndrome métabolique : plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 566-571.
6. Krentz AJ, Bailey CJ.— Oral antidiabetic agents : current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2005, **65**, 385-411.
7. Diamant M, Heine RJ.— Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus : current clinical evidence. *Drugs*, 2003, **63**, 1373-1405.
8. Yki-Järvinen H.— Thiazolidinediones. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 1106-1118.
9. Scheen AJ, Paquot N.— Récepteurs PPAR- γ , nouvelle cible thérapeutique dans les pathologies métaboliques et cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 89-95.
10. Staels B, Fruchart JC.— Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Diabetes*, 2005, **54**, 2460-2470.
11. Chiquette E, Ramirez G, DeFronzo R.— A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med*, 2004, **164**, 2097-2104.
12. Dormandy J, Charbonnel B, Eckland DJA, Lefèbvre P, Scheen A, et al on behalf of the PROactive investigators. — Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, **366**, 1279-1289.
13. Yki-Järvinen H.— The PROactive study : some answers, many questions. *Lancet*, 2005, **366**, 1241-1242.
14. Scheen AJ.— Interruption prématurée des études ASCOT et CARDS de prévention cardio-vasculaire avec l'atorvastatine chez le sujet hypertendu ou diabétique : compromis entre éthique et statistique en médecine factuelle. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 585-590.
15. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.— Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998, **352**, 854-865.
16. Collins R, Armitage J, Parish S, et al.— MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, **361**, 2005-2016.
17. Wald NJ, Law MR.— A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80 %. *BMJ*, 2003, **326**, 1419-1423.
18. Scheen AJ, Lefèbvre PJ, Kulbertus H.— Comment je préviens ... Les maladies cardio-vasculaires par une approche pharmacologique combinée : y a-t-il place pour une «polypill» ? *Rev Med Liège*, 2003, **57**, 527-533.
19. Scheen AJ.— Combined thiazolidinedione-insulin therapy. Should we be concerned about safety ? *Drug Safety*, 2004, **27**, 841-856.
20. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, et al.— A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia*, 2004, **47**, 1747-1759.
21. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA et al.— A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*, 2005, **28**, 1547-54.
22. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al.— Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD) : Study design and protocol. *Diabetologia*, 2005, **48**, 1726-1735.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.